UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 8

FACULTÉ DE MÉDECINE

DU TRAITEMENT

DU

TYPHUS RECURRENT

PAR LE

DIOXYDIAMIDO-ARSENOBENZOL

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Décembre 1911

PAR

Jean MOLBERT

Né à Hussein-Dey (Algérie), le 3 décembre 1885

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

- CARRIEU, professeur, *Président.*
- VIRES, profes. — *Assesseurs.*
- FUZIERE, agrégé. — *Assesseurs.*
- FLEIG, chargé des fonct. d'agr. — *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
MONTANE, SICARDI ET VALENTIN, SUCCESSEURS
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1911

DU TRAITEMENT

DU

TYPHUS RECURRENT

PAR LE

DIOXYDIAMIDO-ARSENOBENZOL

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 8

DU TRAITEMENT DU TYPHUS RECURRENT PAR LE DIOXYDIAMIDO-ARSENOBENZOL

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 8 Décembre 1911

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PAR

Jean MOLBERT

Né à Hussein-Dey (Algérie), le 3 décembre 1885

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

CARRIEU, professeur, *Président.*
VIRES, profes.
EUZIÈRE, agrégé.
FLEIG, chargé des fonct. d'agr.
} *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
MONTANE, SICARDI ET VALENTIN, SUCCESSEURS
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)	Doyen.
SARDA	Assesseur.
IZARD	Secrétaire

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (✲). Chargé de l'enseig[t] de pathol et thérap. génér
Clinique chirurgicale	TEDENAT (✲).
Clinique médicale	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (✲)
Clinique ophtalmologique	TRUC (✲).
Chimie médicale	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON.
Pathologie interne	DUCAMP.
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H).
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER. Chargé de l'enseignement de la clinique médicale.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. De ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Profes. honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲), GRYNFELTT, HAMELIN (✲),

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	LEENHARDT, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. l. (ch. de c.)
Clinique gynécologique	De ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, a. l. (ch. de c.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes.-adj.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. LEENHARDT.	MM. DELMAS (Paul).
VEDEL.	GAUSSEL.	MASSABUAU.
SOUBEYRAN.	RICHE.	EUZIERE.
GRYNFELTT (Ed.).	CABANNES.	LECERCLE.
LAGRIFFOUL.	DERRIEN.	FLEIG, chargé des fonct.

Examinateurs de la thèse ;

MM. CARRIEU, *président.*	MM. EUZIÈRE, *agrégé.*
VIRES, *professeur.*	FLEIG, *chargé des fonct. d'agrégé.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PARENTS

A CEUX QUI ME SONT CHERS

A LA MÉMOIRE DE MES AMIS REGRETTÉS

MONSIEUR ET MADAME PICARD

A MES AMIS

J. MOLBERT.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARDIN-DELTEIL

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté d'Alger

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ D'ALGER

MONSIEUR LE PROFESSEUR CURTILLET

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie

MONSIEUR LE PROFESSEUR VINCENT

Professeur de Clinique Chirurgicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULIÉ

Professeur de Microbiologie, Parasitologie et Pathologie générale

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRAULT

Professeur de Clinique des Maladies Vénériennes et des pays chauds

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIER

Professeur de Clinique Obstétricale

MONSIEUR LE PROFESSEUR CANGE

Professeur de Clinique Ophtalmologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUJOL

Professeur d'Histologie et Anatomie pathologique

MONSIEUR LE PROFESSEUR VEBER

Professeur d'Anatomie

J. MOLBERT.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL CIVIL DE MUSTAPHA

MONSIEUR LE DOCTEUR SALIEGE

MONSIEUR LE DOCTEUR GILLOT

MONSIEUR LE DOCTEUR DUMOLARD

Médecins des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR GOINARD

MONSIEUR LE DOCTEUR CABANNES

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI ABOULKER

Chirurgiens des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

M. RAYNAUD, LAFFONT, BENHAMOU, FERRARI

Chefs de Clinique à la Faculté d'Alger

A LA MÉMOIRE DE MES MAITRES

MESSIEURS LES PROFESSEURS TROLARD, SCHERB

MESSIEURS LES DOCTEURS DENIS, SICARD, BATTAREL

A MES AMIS

MESSIEURS LES DOCTEURS HUCK, MAURY, BISCOS

MAX COUDRAY

MESSIEURS GRECH, SICHÉ

J. MOLBERT.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MONTPELLIER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

Professeur de Clinique Médicale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES

Professeur de Thérapeutique et de Matière médicale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ EUZIÈRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLEIG

Chargé des fonctions d'Agrégé

Examinateurs de la thèse.

J. MOLBERT.

AVANT-PROPOS

Parvenu au terme de nos études médicales, et au moment d'accomplir le dernier acte de notre scolarité, il est de notre devoir de rendre un public hommage à nos maîtres, et à ceux qui, de près ou de loin, nous ont toujours porté quelque intérêt.

Qu'il nous soit permis, tout d'abord, de témoigner notre entière reconnaissance et l'assurance de toute notre affection à notre père et à notre mère, qui s'imposèrent pour nous bien des sacrifices.

A tous ceux qui, depuis notre enfance, jusqu'à ce jour, ont collaboré à notre éducation, et plus particulièrement à nos maîtres des Facultés de Médecine d'Alger et de Montpellier, nous adressons l'expression de notre profonde gratitude.

Que notre maître, M. le professeur Ardin-Delteil, qui nous inspira le sujet de notre thèse, reçoive ici le témoignage de notre respectueux dévouement et de notre reconnaissance, pour les bontés qu'il nous a prodiguées.

Que MM. les professeurs Curtillet, Vincent,, Soulié, Brault, Rouvier, Cange, Gillot, MM. les docteurs Saliège, Dumolard, Lemaire et Raynaud, reçoivent nos remerciements pour tout ce qu'ils nous ont appris et pour l'amitié qu'ils nous ont témoignée.

M. le professeur Carrieu nous a fait le plus grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse ; qu'il

nous permette de lui en exprimer notre bien vive gratitude. Nous emporterons dans notre carrière de praticien un souvenir persistant de ses leçons de diagnostic pratique au lit du malade, et notre seul regret sera de n'avoir pu profiter que peu de temps de son très intéressant enseignement clinique.

DU TRAITEMENT

DU

TYPHUS RECURRENT

PAR LE

DIOXYDIAMIDO-ARSENOBENZOL

INTRODUCTION

Le grand nombre de travaux publiés au sujet du dioxydiamidoarsénobenzol, le bruit fait autour de ce produit, dans les milieux médicaux et extra-médicaux, pourrait faire croire que ce médicament n'est capable de guérir que la syphilis seulement. Ce serait avoir là une conception trop étroite de l'efficacité thérapeutique du nouveau produit.

L'arsénobenzol, très actif dans la syphilis, possède cependant un champ d'action beaucoup plus grand. Employé dans de nombreuses affections non syphilitiques, ce médicament a donné les plus heureux résultats, quelquefois même supérieurs, à ceux obtenus dans l'infection par le tréponème de Schaudinn.

Un an à peine s'est écoulé depuis le jour où les premières injections d'arsénobenzol ont été pratiquées, et

déjà il faut renoncer à établir la liste complète des maladies dans lesquelles il a été expérimenté. Dès le début, le « 606 » a été considéré comme le médicament par excellence des spirilloses, et il fut appliqué par extension aux trypanosomiases et à plusieurs autres maladies exotiques à protozoaires.

Parmi les spirilloses, et en dehors du typhus recurrent, qui fait l'objet de notre travail, l'arsénobenzol fut tenté dans le pian, maladie spirillaire à parasite très semblable au spirochète d'Obermeier ; Nichols, Strong, Castellani, Levaditi obtinrent des résultats très encourageants.

L'arsénobenzol, se montrant avant tout toxique pour les spirilles, il était indiqué de l'essayer dans tous les cas où ceux-ci paraissent jouer un rôle pathogène. C'est ce que l'on fit pour l'angine de Vincent, due, comme on le sait, à l'association d'un bacille fusiforme (bacille fusiforme de Vincent), avec un spirille ; Ehrlich, Rumpel, Gerber eurent dans de très nombreux cas d'intéressantes guérisons.

Dans certaines maladies à protozoaires, qui, jusqu'à présent, avaient eu une thérapeutique bien incomplète, se résumant surtout dans l'emploi des préparations arsenicales organiques, le « 606 » fut encore essayé. Yakimoff et Laveran, dans leurs tentatives expérimentales, Browen, chez l'homme, constatèrent une action des plus efficaces du médicament dans la maladie du sommeil. Iversen, Werner, Nicolle et Conseil, Bilfinger en font aussi l'essai dans le traitement du paludisme, et sont conduits à conclure que l'arsénobenzol possède une action nocive assez intense vis-à-vis de l'hématozoaire, tout en remarquant cependant que celle-ci est variable suivant le genre de fièvre auquel on a affaire.

La filariose (Fulleborn, Reichmann et Werner), le bouton d'Orient et le kala-azar (Nicolle, et Gouor), furent aussi traités par le nouveau composé arsenical d'Ehrlich ; dans toutes ces affections, et dans presque tous les cas, la guérison ou une amélioration rapide fut chaque fois constatée.

Nous ne saurions poursuivre l'énumération des affections dans lesquelles le dioxydiamidoarsénobenzol fut tenté ; disons cependant que l'on eut l'idée d'appliquer aussi ce médicament dans le typhus exanthématique (Marañon), dans la streptococcie, la staphylococcie, la lèpre, la variole, la peste, mais il nous faut dire qu'à part le typhus exanthématique où Marañon cite deux cas de guérison rapide dues aux injections de « 606 », les tentatives faites jusqu'à ce jour ont, pour la plupart, été assez infructueuses.

Enfin, l'arsénobenzol, préparation riche en arsenic, permettant d'introduire rapidement dans l'organisme une forte quantité du précieux métalloïde, on s'est demandé s'il ne pourrait pas réussir là où d'autres préparations avaient échoué, et des tentatives furent faites dans différentes maladies relevant de la thérapeutique arsenicale. Citons les essais de Reiss et Czerny dans les tumeurs, de Bokay et Garcia, Sierra dans la chorée, de Herxheimer et Glück dans le psoriasis, de Fraenkel et Grouven, Schwab et Lœb dans le lichen plan ; les résultats obtenus dans ces diverses affections sont assez variables et ne sont pas toujours des plus favorables.

Il est évident qu'il serait prématuré de vouloir tirer des conclusions de tous ces essais assez disparates. On ne peut cependant s'empêcher de remarquer que les spirilloses, quelle qu'en soit la nature, sont de toutes les affections, dans lesquelles le dioxydiamidoarsénobenzol a été

expérimenté, celles qui réagissent le plus favorablement devant le nouveau produit.

Nous avons choisi comme sujet de thèse « le traitement du typhus recurrent par le dioxydiamidoarsénobenzol » ; cette affection est avec la syphilis celle dans laquelle le « 606 » a jusqu'ici donné les plus beaux résultats, et les succès obtenus permettent de dire que ce médicament est tout aussi toxique pour le spirille de la fièvre recurrente, que pour celui de Schaudinn.

Après avoir fait un historique très court, nous dirons brièvement ce que sont le typhus récurrent et le dioxydiamidoarsénobenzol, dont nous préconisons l'emploi dans le traitement de cette maladie. Nous dirons ensuite quels ont été tout d'abord les essais expérimentaux tentés avant son application aux malades, puis les tentatives cliniques. Enfin, nous dirons quels sont les résultats donnés par ce nouveau traitement, et nous terminerons en faisant suivre ce chapitre de nos conclusions.

II. HISTORIQUE

Nous ne saurions faire un historique bien long du traitement du typhus recurrent par l'arsénobenzol. Tout récemment entré dans la thérapeutique de cette affection, les observations publiées jusqu'à ce jour ne sont pas encore des plus nombreuses.

Hata, tout d'abord, sous le contrôle de Ehrlich, essaya expérimentalement le dioxydiamidoarsénobenzol sur des animaux, et ses expériences furent des plus heureuses.

Imité par différents auteurs, par Mac Intosch, par L. et N. Yakimoff, les résultats obtenus permirent bien vite à ces auteurs de conclure à l'efficacité curative du « 606 », vis-à-vis de la fièvre recurrente.

Peu de temps après la publication des expériences faites par Hata dans son laboratoire, Iversen, à Saint-Pétersbourg, Bitter et Dreyer, au Caire, appliquaient à l'homme le nouveau composé arsenical, et ne tardaient pas à lui reconnaître une action spécifique très grande dans le typhus recurrent.

En février 1911, Rodhain, Pons et Van den Branden, en mission dans le centre de l'Afrique, traitaient par le salvarsan six cas de récurrente africaine, ou Tick-fever, et obtenaient cinq guérisons.

Enfin, en mai 1911, MM. Ed. Sergent et Gillot, et au mois de juin suivant, notre maître, M. le professeur Ar-

dm-Delteil, en collaboration avec MM. Nègre et Raynaud, traitaient à leur tour, par la préparation de Ehrlich, cinq malades atteints de fièvre recurrente et réalisaient cinq cures remarquables.

Ce sont là, nous semble-t-il, les seuls auteurs qui, d'après nos recherches bibliographiques, aient tenté cette nouvelle thérapeutique dans le traitement de l'affection qui nous occupe.

En somme, on voit par ce très bref historique, combien les résultats publiés sont encore peu nombreux. Nous verrons cependant dans la suite de notre travail que les succès obtenus sont des plus concluants, et autorisent dès maintenant à reconnaître le « 606 » comme le médicament vraiment approprié au traitement de la fièvre recurrente.

III. APERÇU SUR LE TYPHUS RECURRENT. — SON TRAITEMENT JUSQU'A CE JOUR

Avant d'aborder le traitement du typhus récurrent, il nous paraît intéressant de résumer rapidement les notions indispensables concernant la maladie qui nous préoccupe, et les différents moyens thérapeutiques qui, jusqu'à ce jour, lui ont été appliqués.

Le typhus récurrent, encore appelé fièvre récurrente, Relapsing-fever, fièvre de famine, est une affection contagieuse et épidémique, reconnaissant pour cause immédiate et déterminante l'inoculation à l'homme du « Spirochæte Obermeier ». Cette inoculation peut résulter, soit d'une contagion directe, par contact ou par objets souillés, soit d'une piqûre d'insectes, tels que les punaises, les poux, les puces, qui se sont infectés en suçant le sang d'un malade atteint de cette affection.

Presque inconnu en France, le typhus récurrent a été constaté en Irlande, en Ecosse, en Angleterre, dans l'Europe Centrale (Russie, Pologne, Silésie, Prusse, Bohème, Roumanie), dans l'Afrique du Nord (Algérie, Egypte, Tunisie).

Craigie et Henderson, les premiers, firent, en 1843, connaître le typhus recurrent et le différencièrent du typhus exanthématique. Plus tard, Griessenger, en Egypte, Mac Auliffe, dans la Réunion, Obermeier, à Berlin, Van Dyck

Carter, dans l'Inde, Arnould, en Algérie, l'étudièrent à leur tour.

Cliniquement, cette affection est caractérisée par un état typhoïde et par des accès fébriles de 5 à 7 jours, suivis d'une période d'apyrexie d'égale durée, puis enfin par une rechute après laquelle la guérison est définitive.

Après une incubation très courte, la maladie débute sans prodromes, par de la fièvre, un grand frisson, des vomissements, et, en même temps, le malade se plaint de céphalée, de douleurs lombaires ; la température, dès le début, s'élève à 40-41 degrés ; le pouls accéléré bat à 100 ou 120, tout en restant plein et fort ; il y a de la constipation, mais souvent aussi les selles sont liquides et fortement colorées (Ed. Sergent et Foley). Vers le troisième ou quatrième jour, il se produit de l'ictère, et la prostration s'accentue. A la palpation, on trouve une rate hypertrophiée, douloureuse à la pression ; le foie est aussi tuméfié et dépasse le plus souvent les fausses côtes. A la fin de cette période, alors que les phénomènes morbides sont inquiétants, il se produit une sudation abondante qui dure plusieurs heures ; la fièvre tombe brusquement et une crise urinaire s'établit ; la convalescence semble s'installer, et le malade n'éprouve plus qu'un affaiblissement et une fatigue assez marqués.

Cette période de rémission dure en moyenne de 5 à 14 jours, puis, brusquement, un nouvel accès identique au premier se produit, accompagné des mêmes symptômes. Généralement, ce second accès est le dernier, mais il n'en est pas toujours ainsi, et une seconde et même une troisième rechute ne sont pas rares.

La terminaison de la fièvre récurrente est presque toujours heureuse, et lorsque la mort survient, elle est le

fait d'une complication (pneumonie, méningite, apoplexie cérébrale, rupture de la rate, altération du cœur).

Le diagnostic de la maladie offre souvent de grandes difficultés, et l'on peut facilement la confondre au moment du premier accès, non seulement avec le typhus exanthématique, mais surtout avec le paludisme. Dans ls pays chauds, et lorsque l'affection s'accompagne d'ictère prononcé, l'erreur peut être commise, et la fièvre récurrente facilement confondue avec la fièvre jaune. Dans ces cas difficiles, l'étude attentive des symptômes et l'examen du sang, avec la constatation du spirille d'Obermeier, établit seul le diagnostic d'une façon précise.

Il est cependant certain qu'un semblable diagnostic ne saurait être fait par l'examen du sang en période d'apyrexie On sait, en effet, que dans l'intervalle des accès fébriles, les spirilles disparaisssent du sang circulant, et qu'il n'est plus possible d'en trouver que dans la rate (Ponfick, Metchnikoff). Dans ces cas, il serait utile de pouvoir recourir à un moyen de laboratoire, à un sérodiagnostic permettant de faire avec précision un diagnostic qui, malgré les différents éléments cliniques que nous avons indiqués, reste souvent en suspens. Holdmoser montra qu'une semblable réaction était possible et pouvait trouver une application utile toutes les fois qu'il s'agissait de porter un diagnostic de fièvre récurrente en dehors de l'accès, c'est-à-dire lorsque le sang ne présente plus de parasites. Mettant en présence du sang de malade atteint de fièvre récurrente avec des spirilles d'Obermeier, il constata qu'il se produisait en même temps qu'une agglutination des spirilles, certaines modifications dans leur configuration. Au bout d'un temps variable, parfois très long, lorsque la réaction doit être positive, ces spirilles

présenteraient dans leur continuité des figures sombres, semblables à de petits granulations.

Quoi qu'il en soit, une telle réaction ne nous parait pas offrir suffisamment de garantie et de précision pour nous permettre de nous en servir, pour faire un diagnostic de fièvre récurrente ; aussi nous semble-t-il préférable d'attendre l'apparition d'un nouvel accès afin de faire un examen du sang et rechercher le spirille d'Obermeier, qui seul autorise à affirmer la maladie.

Jusqu'ici la thérapeutique du typhus récurrent fut purement symptômatique. Ne connaissant aucun moyen d'arrêter ou d'abréger la maladie, on se contenta de chercher à abaisser la température, de soutenir les forces et de diminuer les symptômes pénibles (Netter). C'est ainsi qu'à l'exemple de Griessenger, on continua à employer le sulfate de quinine, bien que les résultats obtenus ne fussent pas des plus brillants. L'antipyrine, le pyramidon, furent aussi conseillés pour lutter contre l'élévation thermique.

Dans ces dernières années, de nombreux efforts furent faits pour découvrir contre le typhus récurrent une médication préventive ou curative.

Au point de vue prophylactique, nombreuses sont les expériences tentées, dans le but de rechercher un vaccin, conférant une certaine immunité contre la fièvre récurrente. Ces tentatives ne furent pas toujours heureuses. C'est ainsi que des essais de vaccination pratiqués avec des virus tués par la chaleur ou la dessication, n'aboutirent qu'à des retards dans l'incubation de la maladie et quelquefois à une infection plus légère (Manteufel).

Novy et Knapp cependant remarquèrent que le sang des rats qui avaient reçu des injections répétées de sang à spirochètes exerçaient une action préventive et curative très marquées. Injecté avant le virus ou en même temps (quel-

ques heures avant l'apparition des parasites dans le sang), ils réussirent à empêcher ainsi l'infection des animaux en expérience.

Schereschewsky montra, quelque temps plus tard, que des spirilles d'Obermeier cultivés dans son milieu, ne parvenaient pas à donner la maladie aux souris, et ces dernières, inoculées ultérieurement avec du sang virulent, se montrèrent réfractaires, alors que les témoins inoculés dans les mêmes conditions, présentaient dans leur sang de nombreux spirilles.

Bien que très intéressants, il ne nous paraît pas possible d'ajouter une bien grande foi à ces essais de vaccination. Il est à remarquer que ces tentatives n'ont été pratiquées que sur des animaux de laboratoire, sans que jamais, à notre connaissance du moins, l'application en ait été faite à l'homme. Il est donc difficile de s'appuyer sur de semblables expériences et d'accorder une grande valeur à ce mode de prophylaxie.

Le traitement curateur de la fièvre récurrente, plus encore que le traitement préventif, a été l'objet des recherches des cliniciens.

En 1894, Gabrischewsky, partant de la loi fondamentale de Pfeiffer sur l'immunité, admit qu'il se formait dans le sang, à des périodes déterminées du cours de la fièvre récurrente, des substances bactéricides spécifiques et très actives. Inoffensives pour l'organisme qui les a élaborées, elles ne manifesteraient leur pouvoir que lorsqu'elles en ont été retirées. Deux expériences faites sur des singes, à qui on inocula d'abord la fièvre récurrente et injecta ensuite du sérum bactéricide, donnèrent de bons résultats. L'un des deux singes, celui servant de témoin, fit une rechute, tandis que le singe injecté demeurait in-

femme, et son sang ne montra au bout de quelques heures que de rares spirilles.

S'appuyant sur les recherches de l'auteur précédent, Lœwenthal, en 1896, essaya sur l'homme cette nouvelle sérothérapie. Il employa chez un certain nombre de malades, 130 environ, un sérum antispirilleux, obtenu en inoculant des chevaux avec du sang de malades atteints de récurrente et obtint 50 p. 100 de guérisons complètes, après injection intraveineuse du sérum pendant la première apyrexie. La dose injectée était en moyenne de 20 centimètres cubes. La mortalité fut chez les malades traités de 1 p. 86, chez les non traités de 1 p. 14. L'accès fut unique chez 47 p. 100, tandis que chez les malades non traités il fut de 12,8 p. 100.

En somme, ainsi qu'on peut le voir, les résultats semblent en apparence avoir été satisfaisants, si on les compare aux malades non traités.

Parmi les autres médicaments dont on a fait l'essai dans le traitement du typhus récurrent, il nous faut signaler le bleu de méthylène préconisé par Laveran, les couleurs de benzidine, particulièrement les couleurs rouges, naphtylène, trypanroth, benzine α, naphtylamine, qui n'ont pas donné les résultats que l'on pouvait espérer (Vassal).

Tous les arsenicaux connus, arrhénal, liqueur de Fowler, cacodylate de soude, orpiment, arsacétine, arsénophénylglycine, furent tour à tour employés ; mais ce fut surtout l'atoxyl, qui un moment eut le plus de vogue. Utilisé par différents auteurs, ce médicament donna des succès très inconstants et souvent discutables. Glauberman, l'employant au cours d'une épidémie de fièvre récurrente qui sévit à Moscou en 1907, constata que l'atoxyl était capable de préserver jusqu'à un certain point de la deuxième crise et d'abréger sa durée, lorsqu'elle apparaissait de 40 heu-

res environ. Pour d'autres auteurs, au contraire, l'action de l'atoxyl sur le typhus récurrent aurait été exagérée. C'est ainsi que Breinl et Kinghorn, l'employèrent chez deux malades atteints de récurrente africaine, et ne virent dans leur état aucune amélioration se produire.

Ainsi donc, la thérapeutique du typhus récurrent n'avait pas jusqu'ici, fait de très sensibles progrès. Depuis la découverte du dioxydiamidoarsénobenzol, nous croyons cependant posséder un médicament spécifique de la fièvre récurrente vraiment efficace. Son application, tant au point de vue expérimental que clinique, a donné des résultats des plus remarquables, ainsi qu'en témoignent les observations publiées jusqu'à ce jour.

C'est l'étude de ce médicament dans la fièvre récurrente et des résultats obtenus que nous avons entrepris de relater dans les chapitres suivants.

Nota. — Nous n'avons retracé dans ce chapitre, que les symptômes propres au Typhus Récurrent européen. Récemment (1904) Dutton et Todd découvraient l'existence d'une Spirillose humaine, fort voisine de la récurrente européenne, qu'ils dénomèrent Tick-fever, parce qu'elle est communiquée, par une espèce particulière de tique, l'ornithodorus moubata.

Cliniquement cette maladie présente des symptômes presque identiques, à ceux que nous venons de décrire, et il n'existe en réalité, entre les deux Spirilloses, que des différences de détail qui les distinguent. Toutes deux, ces affections sont dues à un Spirille, ayant même forme et même structure ; seule l'épaisseur varie un peu d'une espèce à l'autre (Frankel).

En somme la Tick-fever, ne s'individualise surtout, que par la moindre durée de ses accès fébriles, par la plus grande fréquence de ses rechutes, et par le nombre plus minime de ses parasites dans le sang circulant.

IV. APERÇU SUR LE DIOXYDIAMIDO ARSENOBENZOL

Le dioxydiamidoarsénobenzol, par abréviation arsénobenzol, encore appelé « 606 », est connu dans le commerce sous le nom de Salvarsan ; c'est un dichlorhydrate de para-dioxy-méta-diamidoarsénobenzol. Il se présente sous la forme d'une poudre jaune, fine, facilement soluble dans l'eau, l'alcool méthylique et la glycérine, moins soluble dans l'alcool éthylique, et insoluble dans l'éther ; sa teneur en arsenic correspond presque exactement à un produit de la formule $C_{12}\,H_{12}\,N_2\,O_2\,As_2\,2HCl + 2H_2O$.

Très oxydable, le dioxydiamidoarsénobenzol est conservé dans des ampoules où on a fait le vide, ou encore en ampoules privées d'air, et remplies ensuite d'un gaz indifférent.

Dans l'eau, l'arsénobenzol s'agglomère en grumeaux qui peuvent facilement être dissous au moyen d'un agitateur, ou par agitation, en présence de billes de verre ; la solution aqueuse a une réaction acide.

La voie d'introduction du remède et les doses à employer ont été très souvent sujets à controverses ; chacun peut-on dire, a sa technique spéciale ; aussi, nous contenterons-nous de décrire les principales méthodes de traitement, celles surtout qui ont fait leurs preuves.

Le dioxydiamidoarsénobenzol peut être injecté soit

dans les muscles soit sous la peau, soit dans les veines. Les voies intra-musculaires et sous-cutanées tendent actuellement à être de plus en plus délaissées.

Nous avons dit que le Salvarsan se dissolvait parfaitement dans l'eau et donnait une solution acide ; cette solution, injectée dans les muscles ou sous la peau, est des plus douloureuses, aussi lui préfère-t-on les solutions alcalines, que l'on prépare en dissolvant une certaine dose d'arsénobenzol (0 gr. 60 en général), dans une éprouvette graduée, contenant environ 30 à 40 cc. d'eau distillée stérile. Après dissolution complète du produit, la solution absolument limpide est ensuite additionnnée de quelques gouttes de lessive de soude à 15 p. 100 ; un précipité se produit qui se redissout après agitation énergique. On amène ensuite la solution à 300 cc. en ajoutant du sérum physiologique à 0,5 p. 100. Quelques auteurs se contentent d'une simple dissolution du « 606 » dans du sérum artificiel ; cette solution acide a été notamment employée par Weintraud, Duhot, Spiethoff.

Une autre méthode consiste à incorporer du Salvarsan à des huiles grasses (huile d'amandes douces, huile de sésame, huile d'olives), ou à de la vaseline liquide. Ces mélanges huileux semblent surtout devoir être recommandés dans les cas où l'injection ne peut être effectuée que quelques heures seulement après sa préparation. Ces préparations sont surtout usitées dans les injections intra-musculaires ou sous-cutanées.

Pour l'injection intramusculaire, on choisit en général un point dans la région supéro-externe de la musculature fessière, on introduit l'injection profondément, mais en procédant avec une grande lenteur afin d'éviter les déchirures et les hémorragies.

Actuellement, les injections intra-veineuses paraissent

plus couramment pratiques, suivant la technique générale indiquée par Schreiber, Hoppe et Iversen. Nous ne dirons rien des appareils déjà nombreux, préconisés pour l'administration du « 606 » par cette voie ; disons seulement que cette injection peut être effectuée, soit au moyen des seringues usuelles, soit à l'aide d'une burette graduée de 300 cc. dans laquelle on verse la solution de Salvarsan, et d'un tube en caoutchouc terminé par un embout, sur lequel est montée l'aiguille. Après avoir expurgé la solution des bulles d'air qu'elle contient, on élève la burette de façon à bien remplir le tube de caoutchouc, sur lequel on applique une pince à forcipressure, dès que le liquide s'écoule par l'aiguille. L'appareil est alors prêt à fonctionner.

Le plus souvent, on injecte l'arsénobenzol dans une veine du pli du coude, et la plupart du temps cette injection bien faite est absolument indolente.

Les doses à employer dépendent en général de l'état du malade, et aussi du mode d'application du médicament.

En injection intra-musculaire, ou sous-cutanée, la dose usuelle est de 0 gr. 60 actuellement. Les observations nous ont démontré qu'en employant une injection plus faible que 0 gr. 50, l'effet curatif peut, dans certains cas, ne pas suffire et l'apparition des récidives être fréquente. L'expérience a montré que chez les adultes masculins, on pouvait injecter suivant les cas 0 gr. 60, 0 gr. 70 et jusqu'à 1 gramme d'arsénobenzol. Chez la femme, les doses de 0 gr. 45 à 0 gr. 50 suffisent en général.

L'injection intra-veineuse, qui introduit l'arsénobenzol brutalement, et d'emblée dans la circulation, doit être prescrite à dose moins forte ; les doses dépassant 0 gr. 60 paraissent contre-indiquées

Nous n'avons pas, dans cet aperçu sur le dioxydiamido-

arsénobenzol et son mode d'emploi, à dire quelles sont les indications de ce nouveau médicament. Nous avons cité dans notre introduction quelques-unes des affections, en dehors de la syphilis, paraissant justiciables d'un traitement par le « 606 » ; nous n'y reviendrons donc pas. Les contre-indications du remède ne nous semblent pas non plus utiles à énumérer dans ce chapitre, où nous n'avons pas la prétention de faire une étude complète du nouveau composé arsénical. Disons, en passant, que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les lésions étendues de l'appareil circulatoire, les dégénérescences du système nerveux semblent être les principales contre-indications au traitement de toute affection par le dioxydiamidoarsénobenzol.

V. TENTATIVES EXPERIMENTALES

Avant de préconiser l'emploi du dioxydiamidoarsénobenzol, dans le traitement des spirilloses humaines, Ehrlich et Hata voulurent tout d'abord en faire l'essai sur des animaux de laboratoire.

Dans un mémoire important, Hata fit connaître ses expériences fondamentales sur la chimiothérapie des spirilloses, et en particulier, ses tentatives de traitement de la fièvre récurrente, pour lesquelles il se servit surtout de rats et de souris infectés par le spirochète d'Obermeier.

Essayant tout d'abord l'effet produit par le « 606 » *in vitro*, il n'obtint pas les résultats heureux qu'il escomptait ; l'arsénobenzol, en effet, se montra peu toxique, et le mouvement des spirilles ne disparut que dans des solutions concentrées à 1 p. 4.000.

In vivo, le dioxydiamidoarsénobenzol se montra plus efficace. Recherchant quelles étaient les doses à injecter, et à quelle quantité ce produit devenait toxique, Hata constata que, pour la souris, la dose tolérée était de 1 /300 de gramme par 20 grammes d'animal, la dose curative étant de 1/800 de gramme. Pour le rat, ces doses sont sensiblement augmentées. Ainsi, la dose tolérée est de 0 gr. 2, et la dose curative de 0 gr. 06 par kilogramme de rat.

Il remarqua, en outre, qu'une dose de 1 /300 amène toujours la guérison des souris infectées, tandis qu'à doses

plus faibles, les injections devaient être répétées deux à trois fois, pour obtenir un résultat semblable. Hata en conclut que pour parvenir à détruire les spirilles dans le sang, et éviter ainsi des récidives ou des retards dans la guérison de la maladie, il est nécessaire d'introduire avec rapidité dans le torrent circulatoire une quantité aussi forte que possible du médicament, sans cependant atteindre la dose toxique ; ainsi, les parasites n'auraient plus le temps de s'adapter au milieu riche en principes spirillicides, et de former, comme l'ont indiqué Levaditi et Stanesco, pour les spirilles de la récidive, une race résistante au produit arsenical.

Mac-Intosch, reprenant ces expériences, observa qu'après une injection sous-cutanée de 0 gr. 005 d'arsénobenzol, à un rat de 100 grammes, soit 0 gr. 05 par kilog, aucune diminution du nombre des spirochètes dans le sang n'était appréciable pendant les six premières heures ; ce n'est qu'entre la huitième et la vingt-quatrième heure après l'injection, que ceux-ci commencèrent à disparaître.

Les rats ainsi traités par le « 606 » sont définitivement immunisés contre une réinfection, mais cependant il est à remarquer que cette action préventive n'est que de courte durée et en rapport avec l'élimination plus ou moins rapide de l'arsénobenzol (Mac Intosch.)

L. Yakimoff et N. Kohl Yakimoff inoculèrent à leur tour de petits animaux de laboratoire (rats, souris) et se servirent pour leurs expériences d'une solution à 0,5 p. 100 (avec la solution normale de NaOH) fraîchement préparée et à raison de 0 gr. 12 par kilogr. de poids de la souris.

Après les avoir infectées, en leur injectant dans le péritoine du sang riche en spirochètes de Dutton, ces auteurs virent que dès les premières vingt-quatre heures, de nombreuses souris présentaient des spirochètes dans le sang.

Chez le rat, cette infection, plus tardive, ne fut constatée qu'au bout de trois jours. Les parasites disparaissaient au bout d'un certain temps du sang des animaux pour revenir ensuite à des intervalles variables. Les rechutes ne furent pas persistantes, et, en général, ne furent jamais supérieures à 3 ou 4.

Des injections sous-cutanées de « 606 » furent faites à ces animaux en expérience :

1° Le premier jour de l'apparition des spirochètes dans le sang ;

2° Le deuxième et troisième jour après cette apparition ;

3° Enfin, après leur disparition complète.

L. Yakimoff et N. Kohl Yakimoff observèrent que, chez les souris traitées, dès le premier jour de la présence des spirochètes dans le sang, ceux-ci disparurent d'une façon définitive à la suite d'une seule injection d'arsénobenzol. Chez une souris cependant, on constata une rechute, due sans doute à ce que la dose de médicament injectée était insuffisante. Chez une autre, traitée auparavant par la benzidine α, et qui avait eu une récidive, une injection sous-cutanée de « 606 » suffit à débarrasser complètement son sang des parasites qui s'y trouvaient.

Des souris, traitées le 2e jour après l'apparition des spirochètes, d'eux d'entre elles observées pendant 36 et 39 jours, ne présentèrent aucune récidive. Une autre traitée antérieurement par la benzidine α, ayant eu une rechute, une injection de « 606 » amena une stérilisation totale de son sang.

Enfin, parmi les souris traitées par l'arsénobenzol, que le troisième jour seulement après l'apparition des agents infectants, il fut noté deux récidives, l'une au 17e jour, l'autre au 25e jour. Les récidives dans ces deux cas ainsi

que l'expliquent L. Yakimoff et N. Kohl Yakimoff, doivent encore ici être attribuées à l'insuffisance des doses de Salvarsan, injectées aux deux souris en expérience.

Après un premier accès, une seule souris fut infectée. Aucune récidive ne survint après cette infection et les spirochètes ne reparurent plus dans la circulation.

Poursuivant leurs expériences, L. Yakimoff et N. Kohl Yakimoff injectèrent simultanément à des souris le virus et l'arsénobenzol ; ils constatèrent que l'une des deux souris observées pendant 26 jours resta indemne durant tout ce laps de temps ; l'autre s'infecta avec un grand retard, vers le 13e jour, tandis que le témoin présentait des spirochètes dans le sang, au bout de 24 heures.

Avec les rats, ils obtinrent les mêmes résultats. Chez une femelle de rat de 192 grammes, les auteurs injectèrent en même temps que le virus, dans le péritoine, 6 centimètres cubes de « 606 » sous la peau ; l'animal ne s'infecta nullement et, au bout d'un mois, eut des petits bien portants, alors que les deux souris témoins moururent d'infection.

Désirant savoir comment se comporteraient ces souris et ces rats, traités par l'arsénobenzol, sachant que la guérison spontanée des animaux atteints de tick-fever, les immunise contre une deuxième atteinte, ces auteurs inoculèrent de nouveau du virus à ces mêmes animaux qui avaient servi à leurs premières expériences, et ils remarquèrent que rats et souris se réinfectaient comme les témoins, la période d'incubation étant la même pour les uns et les autres.

Cette constatation est à rapprocher de celle faite par Mac-Intosch, qui, ainsi que nous l'avons vu plus haut, avait déjà remarqué que l'immunisation apportée par l'arsénobenzol chez les animaux était de courte durée et en

rapport avec la rapidité avec laquelle l'organisme éliminait ce produit.

Enfin récemment, MM. Ed. Sergent et Gillot, après avoir inoculé des souris et des singes avec le spirille d'Obermeier, notèrent que l'infection qui, chez la souris est d'une durée moyenne de 40 heures lorsqu'elles ne sont pas traitées par l'arsénobenzol, se trouve réduite à 3 ou 5 heures après une injection de 0 gr. 30 à 0 gr. 001 par souris, et ils constatèrent au bout de ce temps la disparition complète des spirilles dans le sang. Ils remarquèrent, en outre, que si, au lieu d'une dose curative de « 606 » une dose plus forte était introduite dans l'organisme, l'infection n'était pas enrayée, mais durait au contraire presque aussi longtemps que chez les animaux de contrôle : « On peut, disent MM. Sergent et Gillot, en tirer la conclusion pratique qu'il faut prendre soin de rester au-dessous des doses toxiques pour obtenir le maximum d'action utile du médicament sur le parasite. »

Chez le singe, comme chez la souris, l'arsénobenzol fait disparaître les spirilles en quelques heures : la dose de 0 gr. 01 et demi par kilogr paraît toujours, d'après MM. Sergent et Gillot, devoir être la dose préférable.

Ainsi, de tels résultats expérimentaux ne devaient pas faire hésiter à conclure, que le dioxydiamidoarsénobenzol devait être considéré comme un médicament très toxique pour les spirilles d'Obermeier et de Dutton, et autorisaient les cliniciens à l'employer chez l'homme.

VI. TENTATIVES CLINIQUES

Encouragé par les résultats obtenus chez les animaux, on ne tarda pas à appliquer le dioxydiamidoarsénobenzol à l'homme.

Iversen, le premier l'employa dans la fièvre récurrente russe et les résultats publiés par lui, sont des plus concluants. C'est ainsi qu'il rapporte une statistique très intéressante, portant sur 58 cas observés à St-Pétersbourg. Avec l'atoxyl qu'il employa antérieurement il avait eu 15 0/0 de récidive et 50 0/0 avec l'arsacetine. Avec le 606, à dose convenable, ce chiffre tomba à 8 0/0.

Dans ses recherches sur la dose de Salvarsan à injecter à l'homme, Iversen, débuta par des doses très faibles 0 gr. 05 à 0,10 et le résultat fut nul. Bien plus il remarqua au contraire, que le nombre des spirilles allait en progressant. Après différents tatonnements il admit que la dose efficace était de 0 gr. 30 centigrammes.

Ainsi qu'on peut le voir par les observations que nous publions dans ce travail, cette quantité peut être doublée, sans inconvénient pour le malade, et il est préférable de se servir, à notre avis, de doses relativement élevées, afin d'agir plus rapidement et avec plus d'intensité sur le parasite.

Chez tous les malades traités, sauf quatre, Iversen remarqua que la température qui était aux environs de 39°

à 40° présentait de suite après l'injection, une légère élévation suivie d'un grand frisson durant un quart d'heure à une demi-heure, puis une chute brusque, au-dessous de la normale, jusqu'à 36° et même 35°, accompagnée de sueurs profuses. En même temps que se faisait cet abaissement thermique, tous les symptômes subjectifs, la céphalée, les douleurs des membres, disparaissaient laissant au malade une sensation de bien être. Les spirilles qui avant l'application du traitement, avaient toujours été constatés dans le sang, disparurent complètement dans les sept à dix heures qui suivirent l'injection et ne reparurent plus les jours suivants. Quant à la température, elle revint insensiblement à la normale.

Jamais Iversen n'eut d'accidents à déplorer, à la suite du traitement par l'arsénobenzol, notamment sur les yeux et sur les reins, sauf cependant chez une malade, alcoolique et hystérique, longtemps traitée auparavant par le mercure, et qui mourut, quelques jours après une première injection d'une néphrite aigue, avec œdème et hémorragie de la peau. A l'autopsie on découvrit une forte artériosclérose, de la myocardite, et un foie très gros. A part ce cas il n'eut jamais d'autres suites fâcheuses à enregistrer.

En somme sur 52 malades traités par l'arsénobenzol, Iversen obtint, chez 48 d'entre eux, c'est-à-dire dans 92 0/0 ces cas, une stérilisation complète, de l'organisme infecté par les spirilles et une guérison rapide.

Bitter et Dreyer, cités par Ehrlich et Hata, au Caire, eurent à traiter 84 cas de Typhus récurrent, 13 furent soumis au traitement par l'arsénobenzol et ils n'eurent pas de moins beaux succès que ceux obtenus par Iversen.

Antérieurement le traitement symptomatique, leur avait donné 58 0/0 de récidive, l'atoxyl 50 0/0. Avec la prépa-

ration d'Ehrlich-Hata ils eurent des guérisons remarquables.

Sur 9 malades traités à l'hôpital du Caire à leur premier accès, 5 quittèrent l'établissement complètement guéris ; 4 autres virent leur température revenir à la normale très peu de temps après l'injection du « 606 ». De trois autres malades traités au deuxième accès, 1 sortit guéri, 2 autres eurent un abaissement brusque de leur élévation thermique, presque aussitôt après l'application du traitement. Enfin un malade fut traité, alors qu'il en était à son troisième accès et il ne présenta plus aucune récidive, pendant tout le temps ou il fut observé à l'Hôpital.

En janvier et en février 1911, Rodhain, Pons et Van den Branden, eurent l'occasion d'étudier neuf cas de fièvre récurrente africaine (Tick fever) et de traiter six d'entre eux par le dioxydiamidoarsénobenzol. Sur les six malades, un seul fut injecté sous la peau, les cinq autres reçurent directement le « 606 » dans le sang, par injection dans une veine du pli du coude.

La dose de médicament administrée fut toujours calculée proportionnellement au poids du malade, et fut respectivement de 0.005 mill. à 0.008 mill. et 0.01 centigr, par kilog de poids. L'injection fut faite au moment de l'accès fébrile, alors que les spirilles étaient nombreux dans le sang, et cinq fois sur six lors du premier paroxysme.

Employé ainsi, Rodhain, Pons et Van den Branden remarquèrent que l'arsénobenzol déterminait même, aux doses faibles de 0.005 mill. par kilog du poids, la disparition totale des parasites dans le sang, la chute de la température, et la sédation des autres symptômes cliniques. Vérifiant la disparition progressive des spirochètes par l'examen du sang étalé sur lames, les auteurs constatèrent, que chez un malade ayant reçu 0.01 centigr. par kilo, les spi-

elles avaient disparu à peu près complètement au bout de 7 heures. Dans deux autres cas, chez des malades injectés de la même dose, les parasites avaient disparu de la circulation sanguine, chez l'un quatre heures, chez l'autre seize heures après l'administration du médicament.

Chez trois malades sur cinq, l'injection amena une légère élévation thermique, précédée ou non d'un frisson ; cela dura de quatre à cinq heures, puis la chaleur du corps tomba progressivement et l'accès de fièvre se termina, chaque fois, en général, 20 heures après l'intervention. En même temps, la céphalée et la douleur de la nuque furent améliorées, les symptômes gastriques ou intestinaux lorsqu'ils existaient, étaient amendés rapidement.

Dans leurs observations, Rodhain, Pons et Van den Branden remarquèrent en comparant les courbes de température des malades qu'ils traitaient, que la chute de l'élévation thermique était plus rapide après l'administration de 0.01 centigr. par kilog. qu'après une dose de 0.005 milligr. et ils considèrent cette dernière comme la limite de la dose active. « Si, dans un cas, disent-ils, elle fit disparaître les spirilles du sang en 17 heures, dans un autre les parasites y persistèrent encore, quoique en très petit nombre, 19 heures après l'injection et les symptômes gastriques, vomissements bilieux, diarrhée, qui étaient très marqués se continuèrent 48 heures après la défervescence thermique. »

L'observation des quatre malades injectés à raison de 0.01 centigr. par kilog de poids fut continuée pendant plus d'un mois, et aucun ne présenta de rechute. Or on sait, que, d'après les auteurs qui se sont occupés de l'étude de la Récurrente africaine, les récidives, lorsquelles se produisent, se font ordinairement à intervalles très irréguliers variant de un à vingt jours.

Deux des malades de Rodhain, Pons et Van den Bran-

den, présentèrent cependant des rechutes ; l'un avait reçu une dose de 0.008 mill. d'arsénobenzol, l'autre, une femme, n'en avait reçu que 0.005 milligr. par kilog de leur poids. Chez le premier, la fièvre ne dura qu'un jour et l'examen de son sang, fait pendant cette nouvelle ascension thermique, fut négatif, au point de vue spirilles. Les auteurs pensent qu'il s'est agi dans ce cas d'un accès larvé de spirillose, que les fatigues supportées par leur malade firent éclater subitement. Quant à l'autre, elle ne fut observée que durant 18 jours ; le 17e jour après le traitement, elle fit une légère élévation de température et se plaignit de violents maux de tête. Elle présenta en même temps un léger degré de retrécissement pupillaire qui portèrent les auteurs à croire que la malade faisait une réaction méningée et n'était point guérie de son infection.

Plus près de nous, au mois de mai et juin derniers, MM. Sergent et Gillot ont publié aussi trois cas de fièvre récurrente où l'arsénobenzol fut administré, et chez lesquels la maladie fut jugulée par des doses relativement faibles de médicament. Dans les trois cas observés et traités à des moments variés de leur infection, la stérilisation du sang fut complète et il ne fut pas observé de récidives.

Enfin presque en même temps notre maître M. le Professeur Ardin-Delteil, MM. Nègre et Reynaud traitèrent aussi par le Salvarsan, deux autres malades atteints de Typhus récurrent et obtinrent des résultats très remarquables.

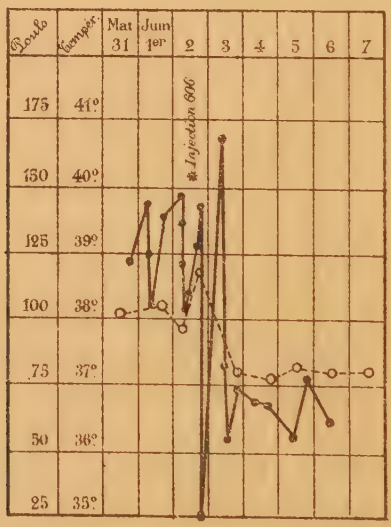
Ce sont ces observations de MM. Sergent et Gillot d'une part de notre maître M. Ardin-Delteil, MM. Nègre et Reynaud, d'autre part, que nous rapportons dans notre travail et qui vont nous permettre de tirer les quelques considérations cliniques et thérapeutiques qu'elles comportent.

VII. OBSERVATIONS

Observation Première

Ed. Sergent et Gillot. Bull. de la Soc. de Pathol. Exot. 12 juillet 1911.

Cas d'inoculation involontaire au laboratoire. Elévation rapide de la température au-dessus de 39° avec deux fausses défervescences matinales à 38°3. A la fin du 2e jour de fièvre seulement et après l'établissement d'un ictère hémolytique, quelques spirilles apparaissent dans le sang, aussitôt 0 gr. 60 d'ar-



sénobenzol sont injectés dans une veine (poids 80 kilogs). Une heure après, violent frisson pendant 30 minutes, avec chute brusque et considérable de la température qui remonte ensuite

d'un saut aux environs de 41° ; vertiges, oppression, vomissements et diarrhée. En quelques heures l'orage se calme, la température redevient normale, tout s'amende et l'ictère disparaît en 3 jours.

Le sang bavant de la veine après l'injection d'arsénobenzol montre les spirilles toujours assez rares, mais complètement immobiles et brisés en tronçons. Examiné au même moment à la main du côté opposé, le sang contient des spirilles déjà plus rares. Leur nombre ne fait que diminuer, le dernier est vu douze heures après l'injection. Depuis ils n'ont pas reparu. Le singe témoin de cette expérience involontaire est mort de spirillose au cinquième jour de son infection.

Observation II

Ed. Sergent et Gillot. Bull. de la Société de Path. Exot., 12 Juillet 1911.

Un arabe de 23 ans. Djelmi ben Mohammed, habitant Alger, dans le quartier de la Casbah et travaillant au port comme journalier, entre à l'hôpital d'El Kettar le 18 mai 1911. Il y a des spirilles dans son sang ; c'est la fin d'un premier accès de typhus récurrent existant depuis cinq jours. L'apyrexie s'établit du 20 au 27, puis arrive une rechute.

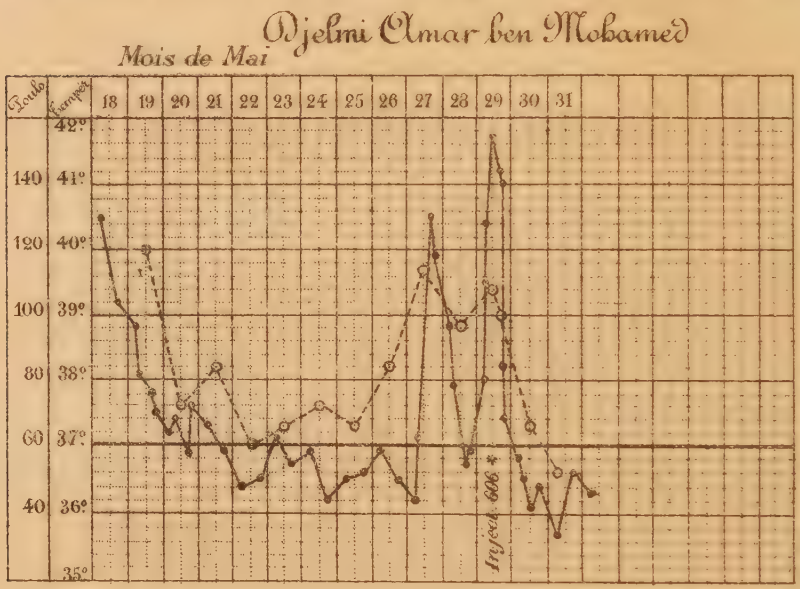
Celle-ci débute par des frissons et se signale par de la céphalée avec vertiges, de la courbature, des douleurs épigastriques avec gros foie et rate tuméfiée. A ces symptômes s'ajoutèrent un peu de bronchite, de la diarrhée et quelques vomissements.

Au troisième jour de cette rechute alors que les spirilles se montrent nombreux dans le sang, on pratique une injection intraveineuse de 0.60 centigr. de « 606 » c'est le 27 mai à 11 heures du matin. La température remonte après coup jusqu'à 41° pour redescendre à la normale dans la soirée.

Les spirilles sont encore nombreux dans le sang circulant une heure après l'injection, mais vers quatre heures du soir, ils ont complètement disparu, en même temps que se produit une grande détente avec bien être et légère transpiration.

L'amélioration est rapide. Le lendemain de l'injection il ne reste

que des troubles gastro-intestinaux ; pesanteur à l'épigastre et légère diarrhée. Le 31 mai tout est terminé, c'est la guérison totale Le malade fut suivi jusqu'au 13 juin. Le « 606 » a élevé le nombre



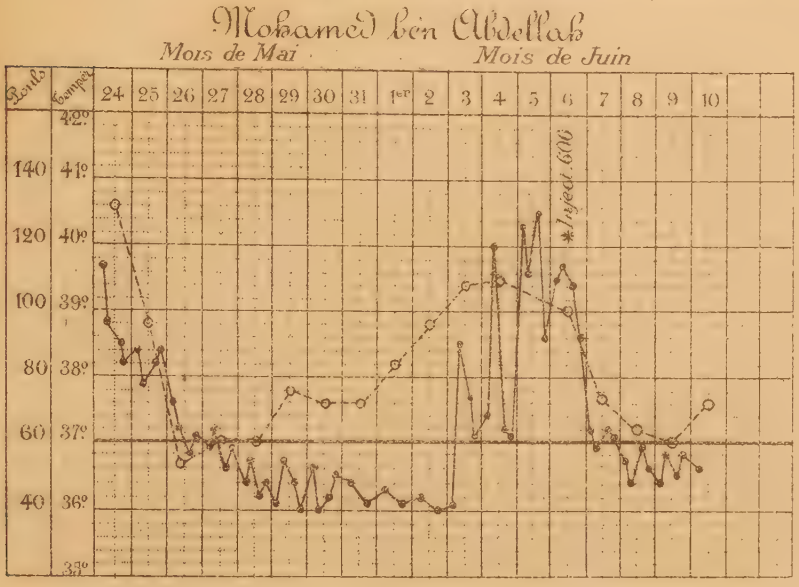
des hématies ainsi que celui des leucocytes. Quatre heures après l'injection la leucocytose se chiffrait par 12.400 et la formule leucocytaire devenait normale tandis qu'elle montrait de la mononucléose auparavant.

Observation III

Ed. Sergent et Gillot. Bull. de la Société. Path. Exot. 12 Juillet 1911.

Mohammed ben Abdallah, journalier au port d'Alger, âgé de 25 ans, entre le 24 mai 1911 à l'hôpital d'El-Kettar en plein accès de fièvre récurrente. C'est la première atteinte ; les 24, 25 et 26 mai la fièvre demeure avec frissons et chaleurs, douleurs musculaires et vertiges, douleurs de l'épigastre très vives et léger subictère avec épistaxis, gros foie et grosse rate. Du 26 mai

au 3 juin, il y a une période d'apyrexie. Le 3 juin rechute et reprise de la maladie avec les mêmes symptômes que précédemment.



Le 6 juin, au quatrième jour de la rechute, alors que les spirilles sont assez nombreux dans la circulation périphérique, on injecte par voie veineuse la dose de 0,60 centigr. de « 606 ».

L'amélioration ne se fit pas d'emblée, il y eut le soir même des vomissements et des épistaxis, mais les spirilles n'étaient plus dans le sang, trois heures après l'injection.

Des hémorragies nasales se produisirent encore le 7 juin au matin, puis tout s'amenda vite, la guérison s'est maintenue ; seuls quelques symptômes anémiques, troubles de la vue, bourdonnements d'oreilles persistèrent quelques jours après l'administration du médicament. Le nombre des globules blancs qui était de 6.000 avant l'injection du « 606 », passait à 9.420 quatre heures après, avec formule normale. Les globules rouges augmentèrent aussi de nombre. On en comptait 4.123.000 avant l'injection et 4.433.000 après pour 1 m.m. cube de sang.

Observation IV

Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud. Presse Médicale, 1911.

Il s'agit d'un garçon de laboratoire de l'Institut Pasteur d'Alger, Deguil... Auguste, accidentellement contaminé pendant la manipulation d'animaux infestés par le spirille de la fièvre récurrente. Début le premier juin, brusquement, sans prodromes, à 7 heures du soir par une céphalée intense, des frissons violents, des douleurs dans les membres et une courbature généralisée. Sensation de fièvre très marquée. Le malade rentre chez lui et se couche. Insomnie complète.

Le 2 juin l'état est le même, T. 39°6. La céphalée persiste toujours très vive et domine tout le tableau morbide.

Pensant à une contamination possible de laboratoire, nous pratiquons à 4 heures du soir, l'examen du sang qui montre la présence de rares spirilles (1 spirille par 5 champs microscopiques en moyenne). Le malade est aussitôt hospitalisé dans le service de la clinique médicale.

C'est un homme de 28 ans, fortement constitué, se plaignant surtout de céphalalgie, de douleurs violentes dans les masses musculaires des lombes et des membres. La peau est chaude, sèche et ne présente aucune éruption ; le visage est légèrement injecté ; mais pas de prostration, lucidité parfaite. Anorexie complète, pas de vomissements, pas de diarrhée, on note plutôt de la constipation. La langue est saburrale, l'abdomen souple, non douloureux. Le foie ne déborde pas le rebord costal, la rate n'est pas perceptible. Rien du côté de l'appareil respiratoire, ni de l'appareil circulatoire.

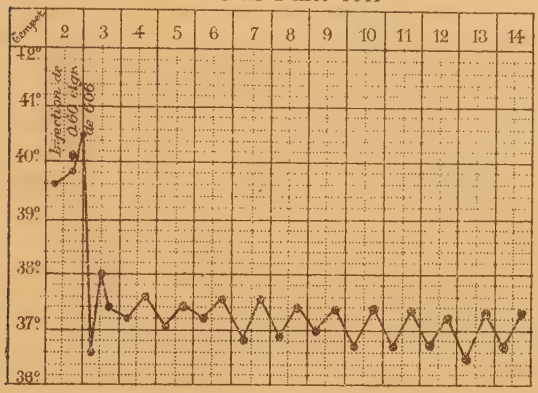
Les urines hautes en couleur, ne contiennent ni sucre ni albumine.

Nous pratiquons à 7 heures du soir, c'est-à-dire exactement 24 heures après le début de la maladie, une injection intraveineuse de 0.60 centigr. d'arsénobenzol. La température est à ce moment de 39°8, le pouls de 102.

Pas d'accidents pendant l'injection. Deux heures après un vo-

missement bilieux ; mais pas de frissons, pas de douleurs abdominales, pas de diarrhée ; en somme très peu de phénomènes réactionnels ; l'insomnie est complète, mais vers la fin de la nuit apparaissent des sueurs abondantes et une sensation de bien être très marquée.

Mois de Juin 1911



La température a été prise régulièrement toutes les 3 heures après l'injection et chaque fois l'examen du sang a été fait.

2 juin 7 h. soir avant l'injection T. 39°8. 1 sp. par 5 champs.

2 juin 10 h. soir après l'injection T. 40°4. sp. par 8 champs.

3 juin 1 h. matin après l'injection T. 39°9. 1 sp. dans la préparat.

3 juin 4 h. matin après l'injection T. 37°8. 1 sp. dans la préparat.

3 juin 7 h. matin après l'injection T. 37°4. Pas de spirilles.

3 juin 9 h. matin après l'injection T. 36°6. Pas de spirilles.

Le 3 juin, la température, à 36°6 le matin, fait une légère ascension à 38° à 3 heures du soir pour retomber à 5 h. à 37°4. Dès lors elle ne s'élève plus et varie pendant tout le séjour du malade à l'hôpital entre 36°8 et 37°5, temp. rectale).

La céphalée et la courbature sont très atténuées et disparaissent dans la soirée. A aucun moment il n'y a de subictère ou de réaction congestive du côté du foie et de la rate.

Les urines très foncées contiennent des traces d'albumine et une forte proportion d'urobiline. Les jours suivants elles reprennent leur coloration normale, et, après une polyurie passagère,

(2.600 le 4 juin) leur volume normal. L'état général est excellent et le malade sort de l'Hôpital le 15 juin sans avoir présenté de récidive.

Ainsi, en douze heures à peine, une injection intraveineuse de 0.60 centigr. d'arsénobenzol a complètement jugulé une infection spirillaire en pleine invasion.

Observation V

Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud. Presse médicale, 1911.

Il s'agit d'un indigène, Djebah Said, travaillant sur les quais où des cas de Typhus récurrent ont été déjà signalés et qui entre à l'Hôpital le 15 mai 1911, salle Trousseau, avec le diagnostic de fièvre continue.

C'est un homme de 45 ans, fatigué, abattu, paraissant indifférent à ce qui l'entoure. Il accuse une céphalée violente, une courbature généralisée et des douleurs épigastriques et abdominales. Il est difficile de lui faire préciser le début de ces accidents, le malade répondant mal aux questions posées et se contredisant souvent. Un peu de délire intermittent.

La peau est chaude et sèche et présente une teinte ictérique généralisée et très marquée. Il a eu avant son entrée plusieurs vomissements bilieux et une diarrhée assez abondante.

La langue est saburrale. La palpation de l'abdomen est douloureuse. Le foie, tuméfié et sensible, dépasse de deux travers de doigt le rebord costal : la rate, hypertrophiée et douloureuse, descend à 2 travers de doigt au dessous de l'ombilic.

Aux poumons, bronchite bilatérale avec quelques râles d'œdème à la base droite.

Au cœur, premier bruit étouffé, léger souffle systolique à l'orifice tricuspidien.

Les urines sont rares et foncées contiennent de l'albumine et des pigments biliaires. Les selles ne sont pas décolorées.

L'examen du sang montre de nombreux spirilles, 6 à 8 par champ microscopique.

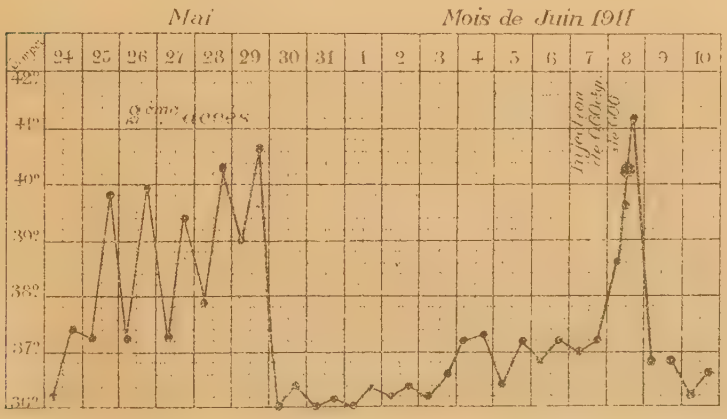
Le 16 mai, l'état reste stationnaire, le malade est toujours prostré, la température oscile entre 38°5 et 39°5.

Le 17 mai. La température, à 36°4 le matin, se maintient, après une légère escension à 38°4 à 1 heure du soir, au-dessous de 36° jusqu'au 24 mai. Les spirilles ont disparu de la circulation périphérique.

Cependant cette défervescence ne s'accompagne pas d'amélioration correspondante de l'état général, le malade demeure très abattu, anorexique. Le foie reste gros et douloureux, la rate diminue à peine de volume et son bord inférieur se maintient au niveau de l'ombilic.

Le 25 mai, après sept jours d'apyrexie, la température s'élève de nouveau à 39°8 et tous les phénomènes du premier accès se reproduisent, céphalée, douleurs musculaires avec teinte subictérique des conjonctives. La rate, dont le volume avait légèrement diminué, s'accroît de nouveau et dépasse l'ombilic. Enfin l'examen du sang montre la présence de spirilles. Après cinq jours de fièvre, la température tombe brusquement le 30 mai à 36° marquant la fin de ce nouvel accès.

Le 3 juin, également après sept jours d'apyrexie la température remonte et à 4 heures du soir elle est à 39°4. L'examen du sang fait sur le champ montre quelques spirilles. Il s'agit donc d'une troisième récidive.



Encouragés par les résultats obtenus chez notre précédent malade, nous pratiquons aussitôt à 5 heures du soir, c'est-à-dire

exactement neuf heures après le début de l'élévation thermique une injection intraveineuse de 0.60 centigr. d'arsénobenzol.

A 7 heures du soir, agitation très marquée, tremblements, frissons, température 41°2.

A 8 heures, vomissements bilieux répétés, diarrhée profuse, puis ces accidents se calment dans le courant de la nuit, et le lendemain à la visite du matin, nous trouvons notre malade levé et accusant un bien être qu'il n'avait pas ressenti encore depuis son entrée pendant les périodes d'intermission.

La température a été prise le plus souvent possible après l'injection, et, comme dans le cas précédent, après une ascension passagère, on observe une chute brusque de la température.

A 5 heures du soir avant l'injection T. 39°8.
A 7 heures du soir après l'injection T. 41°2.
A 9 heures du soir après l'injection T. 38°8.
A minuit après l'injection T. 37°8.
A 4 heures du matin après l'injection T. 36°8.

Les spirilles ont complètement disparu de la circulation sanguine. Les jours suivants la température se maintient au-dessous de 37°. L'état général est excellent, la rate diminue progressivement de volume, mais déborde cependant encore le rebord costal. L'apyrexie persiste encore le 28 juin et l'on peut dire qu'elle est définitive.

Ainsi, chez un malade atteint de Typhus récurrent sévère comme l'indique la gravité et la répétition des accès, une dose de 0.60 centigr. d'arsénobenzol a enrayé en quelques heures une troisième récidive.

VIII. RESULTATS CLINIQUES

Nous avons vu dans un chapitre précédent les effets curatifs produits par la préparation de Ehrlich et Hata, chez des animaux de laboratoire préalablement infectés par les spirochetes d'Obermeier ou de Dutton ; nous n'y reviendrons donc pas de nouveau et nous nous bornerons dans ce présent chapitre à indiquer les résultats obtenus par l'administration de ce médicament chez l'homme.

Tous les cliniciens, encore peu nombreux, qui ont eu l'occasion d'appliquer le dioxydiamidoarsénobenzol au traitement du typhus récurrent, se sont étonnés de la rapidité avec laquelle ce nouveau composé arsenical faisait disparaître du sang les spirilles qui l'infectaient. Tous ont également remarqué que cette disparition était en rapport direct avec la dose d'arsénobenzol injectée. C'est ainsi qu'Iversen, pour la récurrente européenne, Rodhain, Pons, Van den Branden pour la Tick Fewer, Sergent et Gillot pour la récurrente nord-africaine observèrent, que des doses inférieures à 0.01 centigr. par kilog du poids du malade ne produisait pas une action aussi rapide et aussi intense sur les spirochètes.

Dans les cinq cas dont nous reproduisons les observations une dose de 0.60 centigr. d'arsénobenzol fut injectée par la voie intraveineuse. L'emploi du Salvarsan par la méthode intraveineuse fut fait de préférence aux autres

modes d'injections musculaires ou sous-cutanées, tout d'abord parcequ'ainsi que nous l'a appris Ehrlich, l'injection intraveineuse, loin d'être dangereuse, est au contraire indiquée toutes les fois qu'il s'agit d'accidents graves, où il faut être rapide, mais encore parceque l'injection faite ainsi, ne s'accompagne ni d'inflammation locale ni d'aucune douleur.

Ehrlich et Hata firent observer encore qu'il est nécessaire pour agir avec rapidité, sur les spirilles infectants, d'introduire promptement des doses massives de médicaments. Ehrlich a montré en effet, que de faibles doses d'arsénobenzol insuffisantes pour détruire les spirilles les rendaient au contraire réfractaires vis-à-vis de ce produit et capables de résister à l'action de doses massives qui, administrées dès le début auraient suffi à les détruire : « C'est pourquoi disent MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, à propos des malades des observations IV et V, nous nous sommes servis d'emblée d'une dose relativement élevée, et nous avons employé 0.60 centigr. d'arsénobenzol correspondant environ à 0.01 centigr. de médicament par kilog du poids du malade ; c'est pourquoi également nous nous sommes adressés, à l'injection intraveineuse, qui nous permettait de faire pénétrer d'un seul coup, dans le torrent circulatoire la quantité d'arsénobenzol nécessaire. »

Le sang au bout de quelques heures après l'injection est totalement débarassé de ses spirilles. C'est ainsi que le dernier parasite dans les observations I et IV, est vu douze heures après l'injection, cinq heures après seulement chez le malade de l'observation II, et enfin dans l'observation III, trois heures après l'administration du médicament, il n'était plus possible de retrouver un seul spirille dans les préparations.

En même temps, on voit la température s'abaisser et revenir vers la normale, les symptômes pénibles, s'amender, la céphalalgie, les vertiges, les courbatures, les douleurs épigastriques finir par s'atténuer et par disparaître très rapidement. Il est à remarquer encore, qu'après le traitement, l'état général s'améliore progressivement, en peu de jours l'anémie est vaincue et les forces reviennent peu à peu.

Ainsi cette thérapeutique, comme on peut le voir, a donné jusqu'ici les plus brillants succès ; elle semble devoir d'autant plus s'imposer, que jusqu'à ce jour on ne connaissait aucun traitement pathogénique de cette maladie. (Castaigne et Gouraud. J. Med. Français).

Dans les cinq cas dont nous donnons les observations, les malades furent traités à des moments différents de leur infection ; les uns à leur première atteinte, les autres après une seconde et une troisième récidive, Les résultats ont cependant toujours été les mêmes, et la guérison aussi rapide et aussi complète dans tous les cas. Chaque fois la maladie a cessé brusquement d'évoluer et le patient, en l'espace de quelques heures, a vu ses souffrances et ses malaises disparaître ; chez aucun, l'administration du médicament, ne donna lieu à des accidents fâcheux.

Cependant on est frappé à la lecture de ces observations des réactions qui suivirent l'injection de « 606 », réactions qui ne se présentèrent point de la même façon dans tous les cas.

Nulle, ou presque nulle chez deux de ces malades (obs. II et IV) elles furent d'une grande intensité chez les trois autres. Ainsi dans l'observation I on note, sitôt après l'injection, une chute brusque et considérable de la température, puis presque aussitôt, une ascension rapide aux environs de 41° suivie de frissons, de vertiges, de sensa-

tion d'oppression, de vomissements et d'une diarrhée profuse ; dans les observations III et V, la réaction fut tout aussi marquée.

L'amélioration ne se fit cependant pas attendre ; quelques heures après il se produisit un bien être qui se maintint, et la guérison s'acheva sans aucune complication.

L'apparition de ces malaises, l'élévation thermique consécutive à l'injection d'arsénobenzol sont-elles les indices d'une intoxication passagère, due au médicament, ou à une idiosyncrasie spéciale ? Nous ne le pensons pas.

Pour MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, il semble qu'il faille incriminer dans ces cas, la grande quantité de toxines mises en liberté, sous l'action spirillicide de l'arsénobenzol. De semblables réactions mais d'intensité plus grande encore, ont été en effet, constatées, dans certains cas de syphilis secondaire, où le traitement, fait à cette période, met en liberté une quantité considérable de toxines dues à la destruction en masse des treponèmes : « Il se passe ici, disent nos maîtres MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, ce que l'on observe, dans la Trypanosomiase, à la suite des injections d'atoxyl : les phénomènes réactionnels sont d'autant plus intenses que les parasites sont plus nombreux dans le sang circulant, et que leur destruction est plus massive, et, si ces accidents sont moins accentués dans les injections ultérieures, ce n'est pas à notre avis, parcequ'il s'établit dans l'organisme une accoutumance vis-à-vis du médicament mais parce qu'avec chaque injection, le nombre des Trypanosomes diminuant, la quantité de toxines mises en liberté par cette trypanolyse diminue parallèlement. »

Moczukowsky, ayant démontré que les spirilles apparaissaient dans le sang dès le début de l'accès, devenant de plus en plus nombreux, jusqu'au dernier jour

du cycle fébrile, et que leur proportion s'accroissait pendant les rechutes, l'explication de ces malaises consécutifs à l'injection d'arsénobenzol donnée par nos maitres, semble bien être en accord avec cette théorie.

Nous remarquons en effet, que chez le malade de l'observation IV, le mal ayant été traité, alors que l'infection, ne datait que de 24 heures seulement, les spirilles étant encore peu nombreux, leur destruction, ne libera pas dans la circulation une grande quantité de toxines. Mais chez les autres malades (obs. I, III, V), l'affection ne fut traitée que plus tard, alors que la maladie évoluait depuis quelques jours déjà, et il est admissible que dans ce cas, l'administration de l'arsénobenzol ait déterminé par la destruction des agents parasitaires, un apport considérable de toxines, cause de tous les troubles observés.

De ces faits MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, concluent : « qu'il faut, dans le traitement du Typhus récurrent par l'arsénobenzol, agir le plus près possible du début de l'accès, on se mettra ainsi à l'abri d'accidents toujours désagréables auxquels on expose le malade en intervenant tardivement. »

Cependant une autre explication de ces troubles, a encore été donnée.

Certains auteurs ont observé que lorsqu'on injectait le « 606 » dans les veines d'un malade, il se produisait ordinairement après l'injection, immédiatement, ou souvent une demi-heure après celle-ci, une réaction générale, dont les symptômes sont ceux que nous avons indiqués plus haut frisson, courbatures, céphalée, vomissements, élévation de température, etc. Ces réactions thermiques se remarquaient surtout dans les injections faites à l'aide d'une dissolution de « 606 » dans du serum artificiel, et les observateurs en conclurent qu'elles étaient dues au chlorure

de Sodium. En comparant en effet, les réactions immédiates obtenues à la suite d'injection intra-veineuse de Salvarsan, dissous dans du serum physiologique à celles produites par une injection de serum artificiel pur et simple, ils virent qu'il y avait identité absolue.

Ce dogme de la fièvre chlorurée sodique a été tout récemment lui aussi fortement ébranlé par les recherches de Wechselmann, qui a montré qu'à coté du chlorure de sodium, il y avait un autre facteur, que l'on avait jusqu'alors négligé, et que le hasard lui avait fait découvrir.

Ces troubles réactionnels, observés à la suite de certaines injections d'arsénobenzol seraient dues d'après cet auteur, non au produit lui-même, ni à la teneur du serum artificiel en chlorure de sodium, mais au contraire aux altérations de l'eau distillée qui sert à la préparation de ce serum.

L'eau distillée dans les laboratoires de Biologie et les pharmacies, est presque toujours une eau fabriquée depuis 10 ou 20 jours, trainant dans des récipients non stérilisés, lavés même à de rares intervalles. On y trouve fréquemment une abondante flore et faune de bacilles, champignons, infusoirs, etc. Cette eau, stérilisée à l'autoclave, renferme donc de nombreux cadavres microbiens, qui, injectés dans les veines produisent une réaction thermique, comparable à la fièvre décrite par Vaughan et ses élèves et reproduite expérimentalement avec le blanc d'œuf et les proteines bactériennes (Milian). D'autres bactéries sont aussi susceptibles d'échapper à la stérilisation par la chaleur et capables de se développer, dans le serum artificiel. Ainsi donc il est possible d'injecter de cette façon dans la circulation, non seulement des cadavres microbiens, mais encore des bactéries vivantes ayant échappé à la stérilisation (Milian).

De ceci, il nous faut conclure qu'il est indispensable de n'utiliser pour la fabrication du serum artificiel, que de l'eau stérilisée le jour même. Dans ces conditions, il est à remarquer que les troubles réactionnels sont nuls, et la température, prise toutes les heures reste constamment au dessous de 37°. Comme l'a observé Wechselmann, il y a plutôt une certaine tendance à l'hypothermie.

De l'hypothèse formulée par MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, et des constatations de Wechselmann, il est certain qu'on ne saurait prendre parti pour l'une plutôt que pour l'autre, de ces deux théories. A notre avis, la destruction massive des spirilles dans le sang de même que les altérations fréquentes de l'eau distillée, doivent jouer un rôle dans la production des troubles consécutifs aux injections d'arsénobenzol, et tout en recommandant l'emploi d'une eau distillée fraichement préparée, nous admettrons aussi, que la précocité avec laquelle le traitement aura été institué parait nécessaire, pour éviter aux malades, des malaises des plus pénibles.

Il nous a paru intéressant de faire suivre ces constatations cliniques, d'une étude rapide des modifications sanguines exercées par l'arsénobenzol.

L. Yakimoff, recherchant comparativement, sur des rats sains et des rats infectés, qu'elle était l'influence du produit arsenical sur le sang, fit les remarques suivantes :

Il observa que chez les rats sains, ayant reçu une injection faible de « 606 » on remarquait une hyperleucocytose, durant quelques jours ainsi qu'une certaine augmentation des polynucléaires neutrophiles et aussi un léger accroissement des mononucléaires et des eosinophiles.

Chez les rats infectés par le spirochète de Dutton, la formule leucocytaire, subit aussi des changements analogues ; l'injection d'arsénobenzol provoqua également une hyperleucocytose considérable, avec augmentation des polynucléaires neutrophiles, des mononucléaires et des eosinophiles. En somme chez les rats sains, comme chez les rats infectés, la formule leucocytaire présenta les mêmes variations.

Quant aux globules rouges, il sembla que le « 606 » n'ait exercé aucune action sur eux et dans la série d'expériences faites par Yakimoff, il n'observa jamais soit une altération dans leur forme, soit une diminution dans leur nombre. Ceci est intéressant, car ainsi que le fait remarquer l'auteur, Leger, constata que l'émétique provoquait une diminution des hématies, diminution, il est vrai de courte durée, et le trypanroth ainsi que le remarquèrent Yakimoff et N. Kohl Yakimoff, les détruisait faiblement dans les premiers jours.

La formule leucocytaire pratiquée dans les cinq observations que nous rapportons, a fourni des résultats à peu près identiques ; à chacune d'elle, on nota en effet, consécutivement à l'injection d'arsénobenzol, une hyperleucocytose rapide passant par les trois stades, tout d'abord, d'hyperpolynucléose, remplacé par un stade de mononucléose, et enfin quelques jours après, par de l'eosinophilie.

Ainsi que l'ont indiqué MM. Ardin Delteil, Raynaud et Nègre, l'explication de ces variations dans l'équilibre leucocytaire est assez délicate à donner. Doit-on attribuer ces modifications de la formule leucocytaire à l'action de l'arsénobenzol, ou au contraire ne doit-on voir là, que des phénomènes normaux accompagnant la guérison spontanée de la fièvre récurrente ? Car l'on sait en effet, que ces trois stades, polynucléose, mononucléose, eosinophilie se re-

trouvent dans toutes les infections évoluant vers la guérison, et par conséquent ne doivent pas manquer, à la fin de l'accès de fièvre récurrente.

Il semble cependant que l'arsénobenzol, ait en quelque sorte le pouvoir d'activer l'évolution de ces réactions biologiques et de rendre plus courts leurs différents stades : « L'injection de « 606 » provoque artificiellement dès le premier jour, disent MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud, ce que l'organisme temporairement victorieux de l'infection spirillaire ne peut déterminer qu'au quatrième et cinquième jour de l'accès. »

IX CONCLUSIONS

1° Le dioxydiamidoarsénobenzol, est le médicament vraiment vraiment spécifique de la fièvre récurrente et les résultats obtenus chez l'homme comme chez les animaux préalablement infectés sont des indices suffisants de sa grande efficacité.

2° L'injection intraveineuse, en raison de la nature septicémique de l'affection doit être choisie de préférence aux autres modes d'injection, à cause de la rapidité de son action, et pour le peu de symptômes douloureux qu'elle présente.

3° La dose d'arsénobenzol à injecter, doit correspondre à environ 0.01 centigr. par kilogramme du poids du malade.

4° Dans les quelques heures qui suivent l'injection, le sang est totalement débarassé d'une façon permanente des parasites qui l'infectaient. En même temps tous les symptômes morbides de l'affection disparaissent.

5° Afin d'éviter les malaises désagréables observés dans certains cas, qui peuvent être dus soit à une altération de l'eau distillée servant à la préparation du liquide à injecter

soit à une destruction trop massive des spirochètes, il nous paraît utile, de ne se servir que d'une eau distillée très pure, et d'agir si possible dès le commencement de l'accès.

6° L'injection d'arsénobenzol amène ordinairement une hyperleucocytose rapide procédant par stades : Polynucléose, mononucléose accentuées et enfin eosinophilie.

BIBLIOGRAPHIE

Alston. — The curative effect of Salvarsan in cases of frambœsia. Britisch. medical 1911, numéros 2616 et 2620.

Ardin-Delteil, Negre et Raynaud. — Traitement du Typhus récurrent par le dioxydiamidoarsénobenzol. Presse médicale 1911.

Bilfinger. — Méd. Klinik. 1911 numéro 13.

Bokay. — Erfolgreiche Behandlung von chorea minor mit Salvarsan. Deutsche med. Wochensch. 1911 n° 3.

Breinl et Kinghorn. — Deutsche med. Wochensch. 1907 p. 299.

Blumenthal. — Uber Atoxyl und seine Derivate. Deutsch. med. Wochensch. 1910 n° 49.

Brouardel et Gilbert. — Nouveau traité de médecine. (mal. Exotiques).

Calmette. — Ann. d'hygiène et de méd. coloniales, 1911, n° 3.

Castellani. — Arch. f. schiff. und Trop. hygiène 1911.

Dreyer. — Die Experimentelle chemothérapie der Spirillosen.

Duhot. — Technique des injections solubles de Salvarsan, Ann de la Polic, cent. de Bruxelles, 1910, n° 7.

Ehrlich. — Die Experimentelle Chemothérapie der Spirillosen.

Fulleborn. — Eine ungewohnliche Filariaerkrankung Heilung durch Salvarsan. Münch. méd. Woch. 1911, n° 10 et 15.

Fraenkel et Grouven. — Erfahrungen mit Salvarsan. Münch, med., Woch. 1910 n° 34.

Gabrischewsky. — Les bases de la Serothérapie de la fièvre récurrente. Ann. Inst. Pasteur 1896.

Garcia Sierra. — Académia medico quirurgica. Madrid avril 1911.

Gerber. — Uber die Wirkung des Salvarsan auf die Mundspirochaten. Deutsch, med. Woch, 1910.

Glauberman. — Klinische Beobastungen uber die Einwirkung des Atoxyls auf den Verlauf des Ruckfallfiebers. Berlin, Klin. Woch. 9 sept. 1907.

Hata. — Die Experimentelle chemothérapie der Spirillosen.

Herxheimer. — Verhand des X Kongres der Dermat. Gesellsch. en Franckfurt 1910.

Holdmoser. — Die Serodiagnose beim Ruckfallstyphus. Zeit. f. Heilk t. XXVI nov. 1905.

Hoppe.— Ehrlich syphilis. Heilmittel Salvarsan. Berlin. Gesselschaft, Sitzung, von 22 novemb. 1910.

Iversen. — Die Experimentelle Chemothérapie der spirillosen.

Iversen. — Die Wirkung des Salvarsan bei malaria. Russki Wratsch, 1910, n° 27.

Jansèlme et Rist. — Précis de Pathol. Exot. 1907.

Levaditi et Stanesco. — Immunisation des spirilles contre les anticorps par action des serum spécifiques. Société. Pathol. Exot., 8 juin 1910.

Loeb. — Munch. med. Woch. 1910, n° 36.

Loewenthal. — Deutsch, med., Woch. 1898.

Manteufel. — The Lancet 3 sept. 1910.

Maranon. — Accion del arsénobenzol en las enfermedadas no sifiliticas. Madrid 1911.

Nichols. — Die Experimentelle Chemothérapie der spirillosen.

Nicolle et Conseil. — Emploi du Salvarsan dans le traitement du paludisme. Bull. Soc. Path. Exot. 1910, n° 10.

Nicolle et Gonor. — Application du Salvarsan au traitement du Kala-azar. Bull. Soc. Path Exot. 1910, n° 10.

Novy et Knapp. — Spirochaete obermeieri VII[e] réunion annuelle de la Société des Bactériologistes américains. Bull. Inst. Past. T IV n° 6.

Reichmann. — Eine ungewohnliche Filariaerkrankung geheilt durch Salvarsan. Munch, med. Woch. 1910, n° 44.

Rodhain, Pons et Van den Branden. — Essai de Traitement de la fièvre récurrente d'afrique par l'arsénobenzol « 606 » Ann. Inst. Past. Juillet 1911.

Rumpel. — Deutche, med. Woch. 1910, n° 49.

Schereschewsky. — Deutsche med Woch. 30 juin 1910.

Schreiber. — Uber die intravenöse Einspritzung des salvarsans. — Munch. med. Woch. 1910, n° 39.

Schwab. — Uber die Wirkung des Salvarsans auf Psoriasis und Lichen ruber planus, Munch. Med. Woch. 1911, n° 8.

Sergent (Ed.) et Foley. — Recherches sur la fièvre récurrente et son mode de transmission dans une épidémie algérienne. Ann. Instit. Past., mai 1911.

Sergent (Ed.) et Gillot. — Traitement de la spirillose nord-africaine par l'arsénobenzol Bull. Soc. Path. Exot., 12 juillet 1911.

Strong. — Die spezifische Behandlung von Frambösie mit Salvarsan, Munch. Med. Woch. 1911, n° 8.

Vassal. — C. R. Société Biol TLXII, 9 mars 1907.

Werner. —Das Salvarsan bei Malaria, Deut. Med. Woch., 1910.

Yakimoff. — Influence de l'arsénobenzol sur le sang, Ann. Inst. Pasteur, n° 9, 25 mai 1911.

L. Yakimoff et N. Kohl Yakimoff. — Contribution à la chimiothérapie de la Tick-fever avec le « 606 ». Ann. Inst. Pasteur, 25 oct. 1910.

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 30 novembre 1911.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 30 novembre 1911
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !